

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書（I）

目 次

課題番号		
KH11001	バイオフィotonicsを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 …… 1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 …… 16
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 …… 21
KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1-リン酸 (S1P) 受容体 (S1P3) の拮抗薬の開発	望月直樹 …… 30
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 …… 40
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 …… 100
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 …… 126
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 …… 144
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 …… 154
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 …… 168
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 …… 181
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析；癌予防および治療への応用	矢野友啓 …… 196
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 …… 208
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 …… 221
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 …… 235
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山耕造 …… 247
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出利光 …… 262
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島正弘 …… 286
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木哲朗 …… 300
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西正孝 …… 310
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤準一 …… 318

KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功 刀 浩 …… 344
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡澄江 …… 358
KH31025	生薬及び漢方処方of科学的品質保証に関する研究	合田幸広 …… 373
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤由起子 …… 390
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美健彦 …… 402
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里勝利 …… 417
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山行雄 …… 435
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクス的手法の開発に関する研究	斎藤嘉朗 …… 449
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口照英 …… 466
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 謙 …… 481
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎ナナ …… 494
KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 509
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 525
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井洋士 …… 537
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	綱脇祥子 …… 551
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍兒 …… 566
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 …… 576

熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究

所属 宮崎大学

研究者 名和 行文

研究期間 平成16年4月～平成19年3月

研究要旨 国内では稀な熱帯病・寄生虫症に対する稀少薬の確保とその円滑な供給体制を確立し、同時に、これらの薬剤の治療効果や副作用に関する総合的な臨床研究を展開して、その成果を医療現場にフィードバックし、医療環境の質的向上に貢献した。

分担研究者

- (1) 国立感染症研究所感染症情報センター 木村幹男
- (2) 東京大学医科学研究所 中村哲也
- (3) 名古屋市立大学大学院医学研究科 (H16.12迄)
東京医科歯科大学大学院医学研究科(H17.1から)
太田伸生
- (4) 国立国際医療センター病院
エイズ治療研究センター 岡 慎一
- (5) 京都府立医大大学院医学研究科 有菌直樹
- (6) 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 坂本知昭
- (7) ノバルティス・ファーマ開発本部 草野正弘

A. 研究目的

近年の国際化による海外旅行者の増加に伴って、マalariaなどの輸入熱帯病が増加している。また、生活の多様化により、食材やペットを介して感染する人獣共通寄生虫症も新興・再興感染症として問題となっている。性生活の多様化による性行為感染症としての赤痢アメーバ症も特に都市部で問題化している。マalariaや赤痢アメーバ症では毎年のように死亡例も報告されている。しかし、これらの輸入熱帯病や新興・再興寄生虫症の治療に必要なかつ最適な薬剤の多くは、国内で未承認のため、治療に困難を来すことがある。本研究では、これまで厚生省（現厚生労働省）・HS財団の支援を受けて構築してきた輸

入熱帯病や寄生虫症に対する稀少疾病用医薬品の輸入・供給・治療方針の策定・広報活動などの体制を維持・強化すると同時に、薬剤耐性マalaria治療薬、肝蛭治療薬、クリプトスポリジウム症治療薬、リーシュマニア症（カラ・アザール）治療薬等の新規開発薬剤の導入を図り、それらの安全性の確認、治療効果、副作用情報などのデータの集積を行なって、日本人患者に対する標準療法を確立する。また、輸入熱帯病、新興・再興寄生虫症に対する医療現場での診断・治療能力向上のために、研修会などを開催して、医療対応の充実を図る。さらに国際旅行医学会、日本熱帯医学会、空港検疫所などと連携を図り、世界の新興・再興感染症の流行状況を把握し、緊急度の高い国内未承認薬を確保して、厚生労働行政の推進に必要な協力を行なう。

B. 研究方法

本研究では、医療上の必要性が高い薬剤を所定の手続を経て海外から輸入し、国立医薬品食品衛生研究所で規格試験を実施した上で患者治療に適用し、その治療効果を集約して検討し、日本人患者に対して最も適切な用法・用量を策定して標準療法を確立することを目指す。この目的のために治療対応実績と疾病の動向を見定めて、必要度の高い国内未承認の稀少疾病治療薬の薬剤の輸入・保管と治療対応、及び治療成績の集積を行なう。

マラリア、赤痢アメーバ症など比較的症例数の多い疾患について、治療成績や副作用の解析を行ない、成果を論文として広く公表する。さらに、研究班ホームページ等の改訂充実による広報活動の活性化を図り、熱帯病・寄生虫症に関する医療従事者の診断・治療能力向上のための講習会や、一般市民向けの公開講座などを企画実施し、予防から治療に関するレベルアップを図る。

(倫理面への配慮)

すべての過程において「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省 平成15年7月30日)の内容を遵守し、疫学的研究に際しては「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省平成14年6月17日)の内容に従う。国内未承認の稀少疾病治療薬による治療に際しては、患者および/またはその保護者に対して、治療による医療上の有用性並びに予期される副作用について十分に説明し、必ず研究班が作成した書式の治療承諾書に署名を得ることを治療担当医に徹底させる。また、研究班においては、薬剤交付の際に提出を求める交付申請書、および治療後に提出される治療報告書の保全に万全を期し、患者、医療機関、担当医のプライバシー保護に努める。研究班で解決困難な問題がある場合には、倫理審査委員会に諮問する。

C. 研究結果

1) 稀少疾病治療薬の確保

前年度からの治療対応状況などを考慮し毎年度の輸入(購入)計画を立てた。2004年は9品目、2005年12品目、2006年11品目を輸入した。研究班として2006年度末現在、抗マラリア薬を中心に20品目の稀少疾病治療薬を確保している。国内における赤痢アメーバ症の増加につれて、重症赤痢アメーバ症の治療に必要なメトロニダゾール注射液およびアメーバ嚢子治療薬パロモマイシンの需要が多く、これらは毎年輸入量を増やして必要量を確保している。アメーバ嚢子治療薬は当初フロ酸ジロキサニドを導入したが製造中止となったために平成16年度途中からパ

ロモマイシンに変更して輸入している。

現研究班となってから、クリプトスポリジウム治療薬ニタゾキサニドのシロップ/錠剤、カラアザールの新規薬剤ミルテフォシン、アメリカトリパノゾマ(シャーガス病)治療薬ニフルチモックス、トキソプラズマ治療薬スルファジアジン/ピリメタミン錠剤、アカントアメーバ角膜炎用点眼薬イセチオン酸プロパミジンを稀少疾病治療薬として導入した。

長年本研究班およびその前身の研究班が関与して保険適応となった糞線虫症治療薬イベルメクチンが、2006年に疥癬治療薬としての適応拡大が承認され、疥癬集団発生などへの内服治療対応が可能となった。

2) 輸入薬剤の安全試験

平成16年から現研究班で新規に輸入を開始したエイズ等免疫不全患者におけるクリプトスポリジウム症治療薬ニタゾキサニド(商品名アリニア錠 500mg)について「規格及び試験方法」の開発に着手した。平成17年4月に薬事法が改正されたことを受けて、特に、海外で流通開始後間もない医薬品の場合には、各国薬局方に未収載で文献情報等も少なく、新たな「規格及び試験方法」を開発整備することが困難なことから、それらの品質確保のための迅速な対応を目的として、製造(輸入)承認国において要求される品質基準及び製造・品質管理基準を考慮した新たな手法・基準について作業手順のフローチャートを策定した。

3) 供給・保管体制の強化

研究班発足にあたって、薬剤保管機関の柔軟な見直しを図ることとし、マラリア症例の多い都立駒込病院が平成17年度に、また聖路加国際病院内科感染症科が平成18年度に薬剤保管機関(研究協力者)として加わり、合計21機関となっている。中央保管機関として東京大学医科学研究所感染症免疫内科と同薬剤部が協力し、メーリングリストを利用して各保管機関の治療実績の集約、在庫管理の徹底と期限切れ薬品の点検を実施し、薬剤の期限切れ廃棄の削減を図った。各保管機関関係者には日常的にメール

で最新情報を提供するとともに、テレメディシンの構築を目指して症例検討などを推進した。

4) 薬剤使用実績と治療疫学的解析

本研究班保管薬剤による治療対応実績は平成16年度115例、平成17年度106例、平成18年度121例である。疾患別ではマラリアが3年間を通じて第1位であったが、しだいに減少傾向にあり、しかも三日熱マラリア症例が熱帯熱マラリア症例よりも多くなっている。このため、三日熱マラリアに対するクロロキンやプリマキンに対する需要が増大している。

一方、国内での赤痢アメーバ症の急増を反映して、重症赤痢アメーバ症に対するメトロニダゾール注射薬での治療対応が増えており、抗アメーバ嚢子薬パロモマイシンの治療対応も増加している。この傾向は今後も続くと思われるため、赤痢アメーバ治療薬の輸入量を増やす必要がある。肝蛭症治療薬トリクラベンダゾールは症例数は少ないがコンスタントな需要がある。ジアルジア症治療薬ニタゾキサニド、リーシュマニア症治療薬スチボグルコン酸などの使用例が出てきており、今後も内外における稀少疾病の発生動向をみながら、薬剤確保に努める必要がある。

4) - 1 マラリア治療

輸入マラリアは2000年頃までは毎年100例前後の発生があったが、ここ数年減少傾向にある。しかしながら研究班での治療対応としては引き続き第1位の座にあり、最重要疾患である。これまでの治療成績をもとにNon-immuneで合併症のない熱帯熱マラリアの治療におけるアトバコン/プログアニル合剤の効果と安全性につき、メフロキンと比較検討した。治療効果では両薬剤は殆ど同等であったが、副作用全体においても、精神神経系副作用においてもアトバコン/プログアニル合剤の方が優れていると考えられた。今後さらに研究班が輸入・保管しているもう一種の複合マラリア治療薬剤であるアーテメターノルメファントリン（商品名リアメット）との比較検討が必要である。

4) - 2 赤痢アメーバ症の治療

重症赤痢アメーバ症に対するメトロニダゾール注射薬での治療対応が増えたので、これまでの累積症例について有効性を検討した。その結果、重症化の早い時期に内服から点滴に切り替えることで短時間で症状改善が得られ、完治に導くことが可能であった。アメーバ嚢子治療薬ジロキサニドが平成16年度途中で製造中止となったため、代替薬としてパロモマイシンの輸入を開始した。その後の追跡調査では、ジロキサニドにくらべてパロモマイシンでは嘔気、下痢などの消化器症状が強く出る可能性があり、発疹や肝機能異常といった副作用の報告もみられたので使用に際して注意が必要であることが判った。

4) - 3 国内における寄生虫症の疫学と治療

宮崎大学医学部感染症学講座寄生虫病分野では平成16～18年度それぞれ658, 731, 602件の検体の寄生虫症検査を受託、その大部分は免疫診断依頼であった。新規症例検査件数は3年間の平均で454件、その約35%が何らかの寄生虫症と判定された。内訳としてはイヌ回虫やブタ回虫など動物由来の回虫による幼虫移行症が100例前後と最多で、ついで肺吸虫症が年間30～40例発生している。依然として食品媒介性人獣共通感染症が多い。京都府立医科大学における検査受託件数は年間30件前後で、赤痢アメーバやランブル鞭毛虫など下痢性原虫症の症例を見ることが多く、これらの疾患が都市型の寄生虫症であることを示している。大腸アメーバやヨードアメーバとの鑑別のためにPCR検査を導入している。

5) シャーガス病治療薬の薬効検定システムの開発

シャーガス病は有効な治療薬がないので、新規治療薬開発のために必要な治療標的の同定と薬効検定システムの開発研究を進めた。アフリカトリパノソーマ原虫に存在するシアン耐性末端酸化酵素(AOX)類似分子がアメリカトリパノソーマ原虫にも存在することを認め、特異的なAOX阻害剤であるアスコフラノンの有効性について検討している。

6) 海外における稀少疾病治療薬の開発動向調査
平成18年3月坂本知昭・草野正弘：シンガポール・ノバルティス熱帯病研究所 海外におけるマラリアその他の熱帯病・寄生虫症に対する治療薬の趨勢、その適切な使用法、効果や副作用などについての情報収集と討論を行なった。

7) 広報活動など

■ 医療従事者向け研修会「輸入感染症・寄生虫症診療の最前線」

日時：2005年2月19日（土）

場所：東京大学医科学研究所1号館講堂

受講者：約100名

■ 医療従事者向け研修会「輸入感染症・寄生虫症診療の最前線」（研究班主催）

日時：2006年2月18日（土）

場所：国立感染症研究所

受講者：約50名

■ 市民公開講座「海外渡航での感染症のリスクに備えるには？」（研究成果等普及啓発事業）

日時：平成19年1月20日（土）

場所：東京大学医科学研究所1号館講堂

受講者：約50名

この他、研究班が刊行している「寄生虫薬物治療の手引」第5版は電子版を研究班ホームページに掲載し、平成16、17年度に随時修正更新を行い、平成18年に改訂5.5版となったところで、約6ヶ月の作業期間をかけて全面的な改訂作業を行った。改訂にあたって臨床の第一線で診療に従事している若手・中堅医師をできるだけ多数執筆陣に迎えた。新たな改訂第6.0版冊子体は平成19年1月に刊行、同時に電子版も研究班のホームページに掲載した。

また、研究班ホームページのお知らせ欄において、新規導入薬剤のニュースだけでなく、薬剤の副作用や、販売中止などの情報についても提供するようにしている。この3年間、本研究班薬剤保管者メーリングリストによる画像診断やコンサルテーションを

積極的に進めたところ、熱帯医学や旅行医学における「テレメディシン」として国際的にも認知され始めている。

D. 考察

キニーネ注射薬などによる、重症熱帯熱マラリア対応は恒常的に需要があるが、ここ数年の輸入マラリアの変化にともない、三日熱マラリア根治療法に必要なプリマキンなどでの対応が相対的に増えている。赤痢アメーバの流行の拡大に伴って、メトロニダゾール注射薬や、アメーバ嚢子治療薬パロモマイシンの需要が増大している。国際化につれて、リーシュマニア症、睡眠病、トリパノソーマ症、ウイルス性出血熱など稀有で重篤な感染症に対する治療薬の備蓄も研究班の重要な任務となっており、狂犬病への治療対応も視野に入れる必要がある。

E. 結論

本研究は基本的には1980年より、形を変えながら継続しており、その活動の医学的、社会的な意義は全国的に認められており、略称「熱帯病治療薬研究」班として知られるようになっている。国際化の進展に伴い、今後も本研究班の活動に対する医療の現場からの需要は増大すると予測される。

F. 研究発表

論文発表等

著書

「熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究」班：「寄生虫薬物治療の手引き-2007-改訂第6.0版」厚生労働科学研究費補助金・HS振興財団政策創業総合研究事業. 2007.

総説

1. Nawa Y, Hatz C, Blum J.: Sushi delights and parasites. The risk of fishborne and foodborne parasitic zoonoses in Asia. Clin Infect Dis 41: 1297-1303, 2005.
2. 木村幹男, 中村哲也, 名和行文: 特集 国際化時代の感染症対策—海外渡航者の感染症. [診断・治療の実際] 研究班の薬剤保管体制と熱帯病・寄生虫薬物治療の動向. クリニカルプラクティス

23:1050-1053, 2004

3. 木村幹男:海外旅行で注意すべき感染症への対応. 日本薬剤師会雑誌 2007;59:175-180.
4. 太田伸生: Neglected Infectious Diseases 感染症、36: 12-28, 2006.

原著

1. Hitani A, Nakamura T, Ohtomo H, Nawa Y, Kimura M. Efficacy and safety of atovaquone-proguanil compared with mefloquine in the treatment of nonimmune patients with uncomplicated *P. falciparum* malaria in Japan. J Infect Chemother 2006;12:277-282.
2. Miura T, Kimura M, Koibuchi T, et al. Clinical characteristics of imported malaria in Japan: analysis at a referral hospital. Am J Trop Med Hyg;73:599-603, 2005.
3. Matsumura T, Fujii T, Miura T, Koibuchi T, Endo T, Nakamura H, Odawara T, Iwamoto A, Nakamura T. Questionnaire-based analysis of mefloquine chemo-prophylaxis for malaria in a Japanese population. J Infect Chemother. 11:196-8, 2005.

症例報告

1. Inoue K, Kanemasa H, Inoue K, Matsumoto M, Kajita Y, Mitsufuji S, Kataoka K, Okanou T, Yamada M, Uchikawa R, Tegoshi T, Arizono N: A case of human fasciolosis: discrepancy between egg size and genotype of *Fasciola* sp. Parasitol Res 100:665-7, 2007
2. 曾我幸一, 小西英幸, 光藤章二, 片岡慶正, 岡上武, 内川隆一, 手越達也, 山田 稔, 有蘭直樹: 内視鏡下で吸引・回収したガスコン水撒布液の直接内視鏡で診断しえた赤痢アメーバ腸炎の1例. Clinical Parasitology 17: 45-47, 2006.

学会発表

1. Nawa Y. Sushi and Sashimi risks. S39: Sushi delights and leisure-related infection exposure. 14th ECCMID, Praha, 2004.
2. Kimura M, Nakamura T, Nawa Y. Evaluation of

intravenous metronidazole treatment in severe amebiasis. 16th International Congress for Tropical Medicine and Malaria. Marseille, 2005.

3. Nawa Y. Keynote Lecture. Progress or Regress? Biological aspects of food-borne parasitic zoonoses. 5th FBPZ Seminar. Bangkok, 2006.

4. Kimura M, Kawakami K, Hashimoto M, et al. Malaria prevention and stand-by emergency treatment among Japanese travelers. 9th Conference of the International Society of Travel Medicine. Lisbon, 2005.

5. Yoshikawa H, Kimura M, Ogawa M, et al. Laboratory confirmed Mediterranean spotted fever in a Japanese traveler to Kenya. 4th International Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases. Logroño (La Rioja), 2005

6. Kimura M, Nakamura T, Nawa Y. Evaluation of intravenous metronidazole treatment in severe amebiasis. 16th International Congress for Tropical Medicine and Malaria. Marseille, 2005.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
Kita K, Yabu Y, Suzuki T, Suzuki M, Saimoto H, Ohta N. 2006-122110A. A novel chemotherapy for leishmaniasis and Chagas disease. (2006)
2. 実用新案特許
なし
3. その他
なし

平成18年度
政策創薬総合研究
重点研究報告書(Ⅰ)

平成19年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル(小伝馬町駅前)4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社